



## ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И УРОВНЕЙ IL-4 И IL-6 У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Смиян А.И.<sup>1</sup>, Мозговая Ю.А.<sup>1</sup>, Мощич А.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Сумского государственного университета, Сумы, Украина

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Получена 01/30/2015; принята к печати 08/22/2015

### РЕФЕРАТ

Проблема хронического тонзиллита остается актуальной для педиатров. Во-первых, это обусловлено недостаточной зрелостью иммунной системы в детском возрасте, особенно лимфатической, а во-вторых вероятностью развития тонзиллогенных осложнений и хронических заболеваний других органов и систем.

В защите миндалин, полости рта, носоглотки от проникновения патогенных микроорганизмов большое значение имеет состояние колонизационной резистентности, которая значительно нарушается у больных острым или хроническим тонзиллитом. Решающими в реализации микробных факторов при хроническом тонзиллите являются изменения общей и местной реактивности организма. При хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей цитокины привлекаются к инфекционно-воспалительному процессу на уровне специфического иммунного ответа и неспецифического эффекторного звена; они в значительной степени определяют направление, тяжесть и исход патологического процесса.

Целью нашего исследования было изучение состояния иммунной системы и уровень IL-4 и IL-6 у детей с хроническим тонзиллитом.

В статье изложены основные особенности иммунного статуса детей с хроническим тонзиллитом. Проанализированы уровни лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и иммунорегуляторного индекса в сыворотке крови. Состояние иммунной системы детей оценивалось путем изучения уровней иммунологических показателей: Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и профиля цитокинов (провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-4). Определение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций проводили методом иммунофлуоресценции с моноклональными антителами. Определение содержания цитокинов (IL-4, IL-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью светового микроскопа по способности нейтрофилов поглощать латекс-частицы.

Установлено, что у детей с хроническим тонзиллитом фагоцитарные Т-клеточные звенья склонны к угнетению, в то время как  $CD_8^+$  – к повышению по сравнению с показателями практически здоровых детей. У детей с хроническим тонзиллитом при анализе динамики про- и противовоспалительных цитокинов было установлено повышение концентрации IL-4 как в периоде обострения, так и после проведения стандартной терапии, а уровень IL-6 достоверно повышался в первые дни госпитализации и снижался после проведения стандартного лечения, но так и не достигая уровней, зарегистрированных у практически здоровых детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, хронический тонзиллит, небные миндалины, иммунная система, цитокины.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема хронического тонзиллита остается актуальной в практике педиатров. Во-первых, это обусловлено недостаточной зрелостью иммунной системы в детском возрасте, особенно лимфатической, а во-вторых вероятностью развития тонзиллогенных осложнений и хронических заболеваний других органов и систем [Буряк В и соавт., 2011; Крючко Т и соавт., 2012].

В защите миндалин, полости рта, носоглотки от проникновения патогенных микроорганизмов

большое значение имеет состояние колонизационной резистентности, которая значительно нарушается у больных острым или хроническим тонзиллитом. Миндалины с современных позиций рассматриваются как иммунокомпетентный орган, отвечающий за формирование защитного барьера слизистой оболочки дыхательных путей и адекватность иммунного ответа на уровне макроорганизма [Нагоев Б, Нагоева М, 2009; Шляхова Н, 2011].

Решающими в реализации микробных факторов при хроническом тонзиллите являются изменения общей и местной реактивности организма [Шляхова Н, 2011].

В наши дни важным является изучение вопроса о роли медиаторов врожденного и адаптивного им-

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Sumy State University  
2 Rimsky-Korsakov St., Sumy 40007, Ukraine  
E-mail: smiyana@ukr.net  
Phone: +30 050 6316005

мунитета, в частности, интерлейкинов в регуляции иммунной системы слизистых оболочек. При хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей цитокины привлекаются к инфекционно-воспалительному процессу на уровне специфического иммунного ответа и неспецифического эффекторного звена; они в значительной степени определяют направление, тяжесть и исход патологического процесса [Кайдашев И, 2012; Efthimiadis I et al., 2011; He L et al., 2013].

Целью нашего исследования было изучение состояния иммунной системы и уровень IL-4 и IL-6 у детей с хроническим тонзиллитом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено изучение состояния клеточного иммунитета у 63 детей в возрасте от 13 до 17 лет, больных хроническим тонзиллитом на 1-2-й день госпитализации и у 33 детей после проведения стандартной терапии (на 12-14 сутки). Для изучения состояния системы про- и противовоспалительных цитокинов была определена концентрация IL-6 и IL-4 у 42 детей, больных хроническим тонзиллитом при госпитализации и у 22 – после проведения стандартного лечения (12-14-й день). Группу контроля составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста и пола.

Состояние иммунной системы детей оценивалось путем изучения уровней иммунологических показателей, включая Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, В-лимфоциты, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, иммуноглобулины Ig-G, А, М и профиль цитокинов (провоспалительный IL-6 и противовоспалительный IL-4). Определение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций проводили методом иммунофлуоресценции с моноклональными антителами. В исследовании были использованы следующие моноклональные антитела к маркеру общей популяции: Т-лимфоциты –  $CD_3^+$ , Т-хелперы –  $CD_4^+$ , Т-супрессоры –  $CD_8^+$ , В-лимфоциты –  $CD_{22}^+$ . Определение содержания цитокинов (IL-4, IL-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью светового микроскопа по способности нейтрофилов поглощать латекс-частицы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартной статистической компьютерной системы Microsoft Excel (2007), адаптированной для медико-биологических исследований. Для статистического анализа данных рассчитывали среднее арифметическое (М), его стандартную ошибку (m), стандартное

отклонение ( $\delta$ ), а также достоверность различий (р). Оценка разницы между средними значениями независимых выборок была проведена параметрическим методом для определения достоверности статистической разницы в обеих группах исследования. Использовался метод Стьюдента-Фишера, при котором и различия были признаны достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено Институциональным комитетом по биоэтике и соответствует принципам, обозначенным в Хельсинкской декларации (Br. Med. J. 1964; p.177).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования установлены нарушения иммунного статуса у детей с хроническим тонзиллитом в отличие от практически здоровых детей даже в первые дни заболевания.

Так, фагоцитарное звено иммунитета при госпитализации характеризовалось снижением фагоцитарного индекса до  $48,73 \pm 0,90\%$  и фагоцитарного числа до  $7,30 \pm 0,21\%$  по сравнению с группой контроля, соответственно ( $55,72 \pm 1,39$ ) и ( $9,48 \pm 0,27$ ) ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим, изменения клеточного иммунитета проявлялись снижением  $CD_3^+$  до  $57,80 \pm 1,58\%$ ,  $CD_4^+$  до  $30,61 \pm 0,26\%$  и иммунорегуляторного индекса до  $1,60 \pm 0,03\%$  по сравнению с данными группы контроля ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, количество  $CD_8^+$  повышалось до  $29,50 \pm 0,87\%$ , что достоверно больше, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) (табл.).

В периоде обострения хронического тонзиллита, когда клинические проявления были менее выраженными фагоцитарный индекс достоверно повышался до  $52,06 \pm 0,96\%$  ( $p < 0,05$ ), тогда как уровень фагоцитарного числа имел тенденцию к росту, однако оставался ниже, чем у детей без патологии ( $p < 0,001$ ).

Анализ клеточного иммунитета после стандартной терапии у детей с хроническим тонзиллитом показал достоверное повышение количества  $CD_3^+$  – до  $63,42 \pm 1,10 \%$  ( $p < 0,01$ ) и почти достигал уровня показателей практически здоровых детей ( $p > 0,05$ ). Одновременно, содержание  $CD_4^+$  и иммунорегуляторного индекса после лечения почти не менялось ( $p > 0,05$ ) и отличалось от данных контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Количество  $CD_8^+$  имело тенденцию к снижению – до  $27,21 \pm 0,95 \%$  и приближалось к нормальным показателям ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что в период обострения хронического тонзиллита у пациентов обеих групп имело место повышение как провоспалительного интерлейкина (IL-6), так и противовоспалитель-

ного (IL-4) по сравнению с показателями практически здоровых детей.

Так, в день госпитализации у детей с хроническим тонзиллитом было установлено достоверное

ТАБЛИЦА.

Динамика показателей клеточного звена иммунитета у детей с хроническим тонзиллитом для I и II групп (M±m)

Иммунологические показатели	До лечения (n = 63)	После лечения (n=33)	Практически здоровые дети (n=20)
	1	2	3
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,51±0,26 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	6,15±0,30 p <sub>2-3</sub> >0,05	6,09±0,29
Лимфоциты			
%	41,80±1,19 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	40,81±1,19 p <sub>2-3</sub> >0,05	39,00±1,60
10 <sup>9</sup>	2,70±0,10 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	2,51±0,08 p <sub>2-3</sub> >0,05	2,38±0,07
CD3+			
%	57,80±1,58 p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-3</sub> <0,001	63,42±1,10 p <sub>2-3</sub> >0,05	65,32±1,14
10 <sup>9</sup>	1,56±0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	1,59±0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	1,56±0,05
CD4+			
%	30,61±0,26 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001	31,30±0,40 p <sub>2-3</sub> <0,001	39,12±0,71
10 <sup>9</sup>	0,82±0,04 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05	0,79±0,04 p <sub>2-3</sub> <0,05	0,93±0,05
CD8+			
%	29,50±0,87 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05	27,21±0,95 p <sub>2-3</sub> >0,05	26,60±1,14
10 <sup>9</sup>	0,80±0,10 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05	0,68±0,09 p <sub>2-3</sub> >0,05	0,63±0,06
CD22+			
%	21,14±0,37 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	21,00±0,53 p <sub>2-3</sub> >0,05	21,80±0,88
10 <sup>9</sup>	0,57±0,04 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05	0,53±0,04 p <sub>2-3</sub> >0,05	0,51±0,04
Иммуно-регуляторный индекс, %	1,60±0,03 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001	1,62±0,04 p <sub>2-3</sub> <0,001	2,20±0,05

**ПРИМЕЧАНИЕ:** p – достоверность расхождений: p<sub>1-2</sub> – между показателями до и после лечения; p<sub>1-3</sub> и p<sub>2-3</sub> – между показателями больных детей до и после лечения и данными группы контроля,

повышение IL-4 до 85,73±3,24 пг/мл, что в 12 раз выше, чем у практически здоровых детей (p<0,001). В периоде реконвалесценции уровень этого противовоспалительного цитокина имел тенденцию к снижению до 81,32±3,85 пг/мл (p>0,05), однако по сравнению с контрольной группой оставался высоким (p<0,001).

Анализ уровня IL-6 у респондентов с хроническим тонзиллитом показал достоверное повышение его уровня в первые дни госпитализации до 32,00±1,48 пг/мл (p<0,001). После проведения стандартного лечения содержание IL-6 снижалось до 16,07±1,37 пг/мл (p<0,001), но не достигало данных, наблюдаемых у практически здоровых детей (p<0,001).

Итак, исследование состояния иммунной системы у детей с хроническим тонзиллитом, показало угнетение фагоцитарного и Т-клеточного звеньев иммунитета, что проявлялось снижением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (p<0,001) и повышением CD<sub>8</sub><sup>+</sup> (p<0,01) по сравнению с показателями практически здоровых детей. При анализе изменений уровня про- и противовоспалительных цитокинов у детей с хроническим тонзиллитом наблюдалось повышение концентрации IL-4 как в периоде обострения, так и после проведения стандартной терапии. Полученные данные могут свидетельствовать о высоком уровне активации противовоспалительных реакций иммунной защиты и напряженном иммунном ответе детского организма на фоне хронического тонзиллита. Повышение провоспалительного IL-6 в первые дни обострения хронического тонзиллита было обусловлено активацией, как местных, так и системных иммунорегуляторных механизмов, направленных на развитие воспалительного процесса и иммунной реакции на воспаление. Следует подчеркнуть, что в периоде реконвалесценции наблюдалась тенденция к снижению IL-4 (p>0,05) и достоверное уменьшение концентрации IL-6 (p<0,001), однако данные показатели не достигали уровней, которые были зарегистрированы у практически здоровых детей.

Таким образом, полученные в результате исследований данные позволят обоснованно проводить диагностику иммунологических нарушений, определять рациональные пути лечения детей с хроническим тонзиллитом, при этом учитывая особенности динамики показателей клеточного звена иммунитета и уровней IL-4 и IL-6. Все эти поэтапные шаги необходимы для предотвращения декомпенсации хронического тонзиллита и улучшения качества жизни детей с этой патологией.

---

---

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Буряк ВН, Пошехонова ЮВ, Шабан НИ. Оптимизация тактики ведения детей, страдающих хроническим тонзиллитом. Современная педиатрия. 2011; 2(36): 48-51.
  2. Кайдашев ИП. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе. Здоровье Украины. 2012; 3: 26-32.
  3. Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Шпехт ТВ. Проблема тонзиллита в педиатрической практике. Совр. педиатрия. 2012; 2(42): 41-46.
  4. Нагоев БС, Нагоева МХ. Состояние Т-клеточного иммунитета и цитокинового профиля у больных бактериальной ангиной. Инфекционные болезни. 2009; 7(2): 50-54.
  5. Шляхова НВ. Возрастные особенности иммунологических показателей детей и подростков. Совр. педиатрия. 2011; 4(38): 122-124.
  6. Efthimiadis I, Skendros P, Sarantopoulos A, Boura P. CD4+/CD25+ T-Lymphocytes and Th1/Th2 regulation in dilated cardiomyopathy. Hippokratia. 2011 Oct; 15(4): 335-342.
  7. He L, Peng Y, Liu H., et al. Activation of the interleukin-4/signal transducer and activator of transcription 6 signaling pathway and homeodomain-interacting protein kinase 2 production by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy. Am J Nephrol. 2013; 38(4): 321-332.
- 
-